
Polyglandular Syndrome type III in a young patient: case report

Síndrome Poliglandular tipo III em paciente jovem: relato de caso

Received: 21-07-2024 | Accepted: 25-08-2024 | Published: 31-08-2024

Talina Tassi Saraiva de Arruda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2604-9756>

Hospital Santo Amaro –Santa Casa de Misericórdia do Recife, Brasil

E-mail: talinatassi22@gmail.com

Gabrielle Christine Rocha Souza

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7984-2821>

Hospital Santo Amaro –Santa Casa de Misericórdia do Recife, Brasil

E-mail: gabicrsouza@gmail.com

Heloísa Antero Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8395-1028>

Hospital Santo Amaro –Santa Casa de Misericórdia do Recife, Brasil

E-mail: heloisaanterof@gmail.com

Maria Juliana de Arruda Queiroga

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9784-2476>

Hospital Santo Amaro –Santa Casa de Misericórdia do Recife, Brasil

E-mail: julianaaqueiroga@gmail.com

Maria Luiza Vasconcelos Montenegro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5087-8802>

Faculdade de Ciências Médicas –Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: marialuizavasc534@gmail.com

Nicole Lira Melo Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7295-0721>

Hospital Santo Amaro –Santa Casa de Misericórdia do Recife, Brasil

E-mail: nicolelira2104@gmail.com

Paulo Bernardo da Silveira Barros Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2335-0930>

Hospital Santo Amaro –Santa Casa de Misericórdia do Recife, Brasil

E-mail: paulo_barros_filho@hotmail.com

Rodrigo Rufino Pereira Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0428-0305>

Hospital Santo Amaro –Santa Casa de Misericórdia do Recife, Brasil

E-mail: rd_ro@hotmail.com

Thaíse Cristina Arcoverde Cardozo da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4711-7591>

Hospital Santo Amaro –Santa Casa de Misericórdia do Recife, Brasil

E-mail: thaisearcoverde@hotmail.com

Thayna Almeida Batista

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1428-6353>

Hospital Santo Amaro –Santa Casa de Misericórdia do Recife, Brasil

E-mail: thayna.almeida11@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Autoimmune polyglandular syndromes (APS) are rare diseases defined by the coexistence of at least two autoimmune endocrine diseases. **Objective:** To describe a case of type III polyglandular syndrome in a young patient. **Case report:** Female, 37 years old, with hypothyroidism, presented with a weight loss of 9 kg, daily vomiting, asthenia, fatigue, and postprandial fullness for 3 months. He also reported arthritis in his wrists, shoulders, and hips. In laboratory tests, macrocytic and hyperchromic anemia associated with leukopenia, as well as hypovitaminosis B12, was observed. Pernicious anemia was investigated as the cause of this deficiency. Upper digestive endoscopy showed moderate gastritis – histopathological with gastric atrophy, positive anti-intrinsic factor antibody. Due to inflammatory arthralgia, ANA was requested, with an associated positive anti-dsDNA result of 1:80. In the EULAR/2019 diagnostic criteria for Systemic Lupus Erythematosus (SLE), she presented 14 points, thus she was diagnosed with SLE, and hydroxychloroquine (HXC) was started. **Conclusion:** SPA is rare, mainly in association with non-glandular autoimmunity, following an early diagnosis.

Keywords: Autoimmune Polyendocrinopathy; Hypothyroidism; Pernicious Anemia; Systemic Lupus Erythematosus; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions.

RESUMO

Introdução: As síndromes poliglandulares autoimunes (SPA) são doenças raras definidas pela coexistência de pelo menos duas doenças endócrinas autoimunes. **Objetivo:** Descrever um caso de síndrome poliglandular tipo III em uma paciente jovem. **Relato de caso:** Sexo feminino, 37 anos, com hipotireoidismo, apresentava perda de peso de 9 kg, vômitos diários, astenia, fadiga e plenitude pós prandial há 3 meses. Relatava ainda artrite em punhos, ombros, quadril. Em exames laboratoriais, observou-se anemia macrocítica e hipercrômica associada a leucopenia, bem como hipovitaminose B12. Como causa dessa deficiência, foi investigado anemia perniciosa. Endoscopia digestiva alta evidenciou gastrite moderada – histopatológico com atrofia gástrica, anticorpo anti-fator intrínseco positivo. Devido a artralgia de caráter inflamatório, foi solicitado FAN, com resultado 1:80 associado anti-dsDNA positivo. Nos critérios diagnósticos de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) da EULAR/2019 apresentou 14 pontos, assim foi diagnosticada com LES, sendo iniciado hidroxiclороquina (HXC). **Conclusão:** As SPA são raras, principalmente em associação com autoimunidade não glandular, logo de um diagnóstico precoce.

Palavras-chave: Poliendocrinopatias Autoimunes; Hipotireoidismo; Anemia Perniciosa; Lúpus Eritematoso Sistêmico; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.

INTRODUÇÃO

As síndromes poliglandulares autoimunes (SPA) são doenças raras definidas pela coexistência de pelo menos duas doenças endócrinas autoimunes (Kahaly, Frommer, 2018). O primeiro caso foi descrito em 1855 com associação entre vitiligo, anemia perniciosa e insuficiência suprarrenal e, até hoje, a etiologia exata permanece incerta (Tincani *et al.*, 2008). Acredita-se que ocorra uma infiltração linfocítica T direcionada a órgãos específicos, secundária a fatores genéticos e ambientais, como consumo de nicotina, infecções e influências hormonais (Apolinario *et al.*, 2022; Jameson *et al.*, 2020; Vilar, 2016). Além do acometimento poliglandular, há um aumento do risco de desenvolver outros tipos de doenças autoimunes não glandulares, como alopecia areata, hepatite autoimune, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico (LES) (Betterle, Zanchetta, 2003).

A SPA tem uma incidência anual estimada de 1:100.000 pessoas, enquanto a ocorrência de apresentação clínica incompleta é de 150:100.000. O diagnóstico, em geral, nos adultos, ocorre após os 20 anos, com pico de manifestação entre a 4ª e 5ª década de vida, variando a depender da combinação de endocrinopatias. Entre os tipos que ocorrem nos adultos, há uma predominância do sexo feminino, com 75% dos casos (Vilar, 2016; Betterle, Zanchetta, 2003).

Os padrões compreendidos de deficiências poliendócrinas são definidos como variações monogênicas e poligênicas. Essas combinações de características clínicas levaram a SPA a ser categorizada em quatro tipos, sugeridos por Neufeld & Blizzard em 1980 (Jameson *et al.*, 2020; Betterle, Zanchetta, 2003). A SPA tipo I ocorre em crianças por meio de uma herança monogenética, enquanto a SPA tipo II, III e IV ocorre no adulto, na qual vários genes contribuem para sua etiopatogenia (Vilar, 2016). Com relação à herança poligenética, os genes do cromossomo 6 desempenham um papel predominante (Kahaly, Frommer, 2018).

A SPA tipo II é definida pela associação entre insuficiência adrenal primária (autoimune) – doença de Addison e outra endocrinopatia autoimune (Vilar, 2016). A SPA tipo III é definida pela associação de hipotireoidismo ou hipertireoidismo de caráter autoimune, com outro distúrbio autoimune, como a anemia perniciosa, diabetes mellitus tipo 1 (DM1), LES, na ausência de Addison ou hipoparatiroidismo (Betterle, Zanchetta, 2003). As doenças autoimunes não glandulares ocorrem com maior frequência na SPA tipo III (Tincani *et al.*, 2008). A SPA tipo IV inclui várias combinações de hipopituitarismo autoimune, hipogonadismo hipergonadotrófico ou hipoparatiroidismo

autoimunes com DM1, doença de Addison ou distúrbios tireoidianos. Existem ainda outras SPA, ainda mais raras e por isso menos descritas, como a síndrome IPEX (desregulação imune, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X) e a síndrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e alterações cutâneas) (Vilar, 2016).

Diante da baixa prevalência da SPA, esse trabalho descreverá um caso de síndrome poliglandular tipo III, hipotireoidismo com anemia perniciosa, em associação com uma autoimunidade não glandular, o LES, em uma paciente jovem, com sua condução e evolução clínica.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 37 anos, com hipotireoidismo em uso regular de levotiroxina 150 µg/dia, sem outras comorbidades previamente diagnosticadas, apresentava perda de peso de 9 kg, vômitos diários, astenia, fadiga e empachamento pós prandial intermitente há 3 meses. Relatava ainda artrite em punhos, ombros, quadril, pior no repouso, com rigidez matinal acima de uma hora e úlceras orais indolores há 1 ano. Sem outras queixas ao interrogatório sintomatológico. Devido a essa sintomatologia, procurou pronto-socorro, no qual foi realizado um hemograma, que evidenciou anemia, hemoglobina (Hb) 5 g/dL, com relato por escrito de ser macrocítica e hipercrômica – sem quantificação descrita. Demais dados do hemograma não foram disponibilizados para a paciente. Realizado hemotransfusão de dois concentrados de hemácias, encaminhada para investigação clínica na enfermaria de clínica médica. Admitida com bicitopenia: anemia, hemoglobina 8,3 g/dL, hematócrito (Ht) 24,6%, macrocítica (volume corpuscular médio: 107 u3) e hipercrômica (hemoglobina corpuscular média: 36,1 pg.), com anisocitose (RDW 18%), leucopenia (3640 leucócitos/mm³, 38% segmentados, 56% linfócitos, 3% eosinófilos, 3% monócitos) e plaquetas normais (182.000/mm³).

Durante investigação de anemia megaloblástica, hipoproliferativa (reticulócitos corrigido por Ht: 1,7%), evidenciado hipovitaminose B12 de 139 pg/mL (valor de referência [VR]>210), com cinética do ferro/folato normais. Como causa dessa deficiência, foi aventada a possibilidade de anemia perniciosa. Endoscopia digestiva alta evidenciou gastrite moderada – histopatológico com atrofia gástrica, anticorpo anti-fator intrínseco: 6,1 (VR <1) e anticorpo anti-células parietais negativo. Apresentava homocisteína normal: 9,0 umol/L (VR 3,7 – 13,9), ácido metilmalônico não foi dosado por estar indisponível no serviço. Após início da reposição com vitamina B12 parenteral

(5.000µg em dias alternados na primeira semana, posteriormente semanal e atualmente reposição mensal), a paciente teve melhora dos episódios eméticos, da astenia e da bicitopenia.

Devido a artralgia de caráter inflamatório, solicitado FAN, tendo resultado 1:80 – padrão nuclear pontilhado fino e padrão citoplasmático pontilhado fino (pontos isolados). A fim de complementar investigação de LES, dosado anti-DNA dupla hélice (anti-dsDNA): positivo, anti-Sm: negativo, complementos normais – exames repetidos e confirmados. Diante da pontuação 14 vide critérios diagnósticos de lúpus eritematoso sistêmico da EULAR/2019 (úlceras orais, artralgia e anti-DNA positivo), com VR<10, foi diagnosticada com LES e iniciado tratamento com hidroxicloroquina. Descartado serosites, proteinúria, disfunção renal. Não pontuado leucopenia visto que a mesma pode ser explicada pela hipovitaminose B12 e foi normalizada após reposição.

Previamente ao início da hidroxicloroquina, paciente apresentava exame oftalmológico, eletrocardiograma, ecocardiograma normais. Cerca de três meses após início da hidroxicloroquina, evoluiu com turvação visual. Avaliada novamente por oftalmologista, que aventou hipótese de retinopatia secundária à hidroxicloroquina. Optado, então, por suspender medicação. No retorno para consulta médica, paciente estava grávida – ainda em curso de gestação, logo, não foi iniciado outro imunossupressor por ora. Obteve controle parcial das artrites com uso de prednisona, analgésicos simples e opioide quando dor refratária.

Quanto à tireoidopatia, apresentava anti-TPO >1300UI/mL (VR <60), inicialmente TSH 13 µUI/mL, T4 livre 1,01 ng/dL, sendo, portanto, otimizada dose da levotiroxina para 175 µg/dia. Posteriormente, foi necessário novo ajuste de dose para 188 µg/dia – permaneceu com função tireoidiana normal por apenas seis meses, com consequentes ajustes posológicos. Atualmente, paciente está em uso de 225 µg/dia e permanece com TSH alterado (11 µUI/mL). Relata ingestão correta da medicação, não faz uso de medicações que interfiram na absorção da levotiroxina, como IBP. Aventada, então, hipótese de síndrome de má absorção, visto aumento recorrente de dose de medicação, sem normalização de função tireoidiana. Em investigação de doença celíaca, apresenta anticorpo anti-transglutaminase negativo, dosagem de IgA total normal. Aguarda biópsia de duodeno. Tratada empiricamente para parasitose intestinal. Ultrassom de abdome não mostra sinais de pancreatite crônica, função hepática normal. Ultrassom de tireóide evidencia sinais de tireoidopatia difusa crônica, sem nódulos. Dada hipótese

de síndrome poliglandular, investigado diabetes mellitus – exames normais, não possui alterações laboratoriais ou clínicas sugestivas de alteração de paratireoide ou adrenal.

Além do elencado, a paciente apresenta lombalgia secundária a protrusão de disco lombar L4-L5, sem indicação cirúrgica e síndrome do túnel do carpo bilateral, sugerida pela avaliação clínica e ultrassom com espessamento do nervo mediano, sem confirmação através de eletroneuromiografia por dificuldade no acesso ao exame. Apresentava também hipovitaminose D de 16,6 ng/mL (VR >30), sendo iniciada reposição.

DISCUSSÃO

O hipotireoidismo é a condição clínica resultante da baixa concentração sérica dos hormônios tireoidianos (T3, T4, T4 livre), com consequente feedback negativo para hipófise e aumento da produção do hormônio estimulador da tireoide (TSH). O hipotireoidismo tem diversas etiologias, sendo a tireoidite de Hashimoto, uma tireoidite crônica autoimune, a principal etiologia. O anticorpo de maior relação com a tireoidite de Hashimoto é o anti-tireoperoxidase (anti-TPO). A paciente supracitada tem o diagnóstico de hipotireoidismo de longa data, com anti-TPO positivo, compatível com etiologia autoimune. Como sintomatologia, o paciente pode apresentar anemia, alopecia, ganho de peso, síndrome demencial, obstipação, cansaço, fadiga, miopatia (Martins, 2021).

A paciente do caso clínico acima elencado, ao ser admitida em pronto-socorro com queixa de astenia, foi diagnosticada com anemia. Apesar do hipotireoidismo justificar anemia, em geral a sua apresentação é normocítica e normocrômica (Ashraf *et al.*, 2017), diferente do encontrado – macrocítica e hiperocrômica. Optado, então, por investigar outras deficiências nutricionais, visto anemia hipoproliferativa. Cinética de ferro normal, folato normal, evidenciado hipovitaminose B12, ou seja, deficiência de cobalamina. A deficiência da vitamina B12 pode ser secundária à ingestão inadequada, como adeptos de alimentação vegana/vegetariana ou dietas com baixo teor proteico, condição muito rara, evidenciada apenas em situações de extrema pobreza (Martins, 2021). Essa hipovitaminose também pode ser secundária a déficit na sua absorção. Em indivíduos saudáveis, após alimentação, ocorre uma combinação da cobalamina com o fator intrínseco, uma proteína produzida pelo estômago, com posterior absorção no intestino delgado, mais precisamente no íleo. Condições clínicas que interfiram com o fator intrínseco ou com a absorção ileal podem desencadear hipovitaminose B12, como a anemia perniciosa, doença inflamatória intestinal, cirurgia prévia no trato gastrointestinal,

hipocloridria, insuficiência pancreática crônica, medicações como inibidor da bomba de prótons, antagonista do receptor H2, metformina, entre outras (Jameson *et al.*, 2020; Martins, 2021).

Entre as causas de hipovitaminose B12, a anemia perniciosa, um tipo de gastrite autoimune, é a etiologia mais comum. Nessa condição, há uma produção de autoanticorpos contra o fator intrínseco, proteína essencial para absorção da cobalamina. Nesse caso, os pacientes cursam com atrofia gástrica, como no caso relatado (Martins, 2021). Excluídas as demais etiologias dessa deficiência vitamínica.

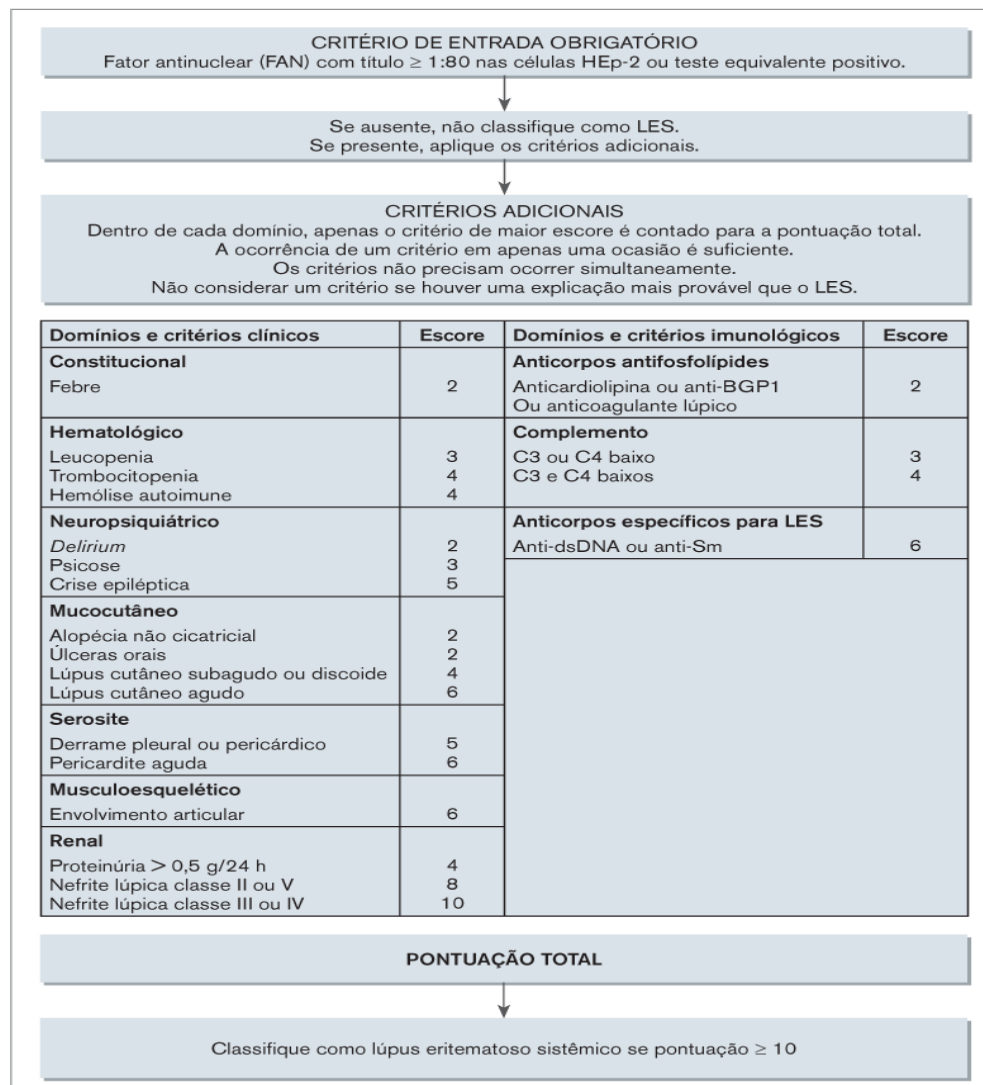
No contexto da hipovitaminose B12, é esperado que haja aumento de homocisteína e do ácido metilmalônico (MMA), aminoácidos presentes no plasma. Esses são o padrão de referência para confirmar hipovitaminose B12, porém são pouco solicitadas na prática clínica devido ao alto custo para sua realização. No caso acima descrito, não foi dosado o ácido metilmalônico por questões socioeconômicas, apenas a homocisteína, que teve resultado normal. Esse achado inesperadamente normal se justifica porque o hipotireoidismo interfere na dosagem da homocisteína e, em pacientes com hipotireoidismo, o resultado pode ser falsamente baixo. Sendo assim, em pacientes com hipotireoidismo e hipovitaminose B12, a dosagem sérica da homocisteína pode ser dispensada, visto tal interferência (Jameson *et al.*, 2020; Vilar, 2016; Martins, 2021).

Pacientes diagnosticados com hipotireoidismo e gastrite de etiologia autoimune são portadores de uma condição sindrômica única que justifica tais achados, a síndrome poliglandular, mais especificamente o tipo III. De acordo com a classificação inicial da SPA, feita por Neufeld & Blizzard em 1980 e a reclassificação de Betterle em 2003, a SPA tipo III pode ser subdividida em tipo a: doença tireoidiana associada a doenças endocrinológicas como DM1, hipoglicemia autoimune (síndrome de Hirata), hipofisite linfocítica; SPA tipo IIIb: doença da tireoide associada a doenças gastrointestinais ou hepáticas como gastrite autoimune – anemia perniciosa, doença celíaca, doença inflamatória intestinal, hepatite autoimune, cirrose biliar primária; SPA tipo IIIc: doença da tireoide associada à doença da pele, neuromuscular ou hematológica como o vitiligo, alopecia, miastenia gravis, esclerose múltipla, anemia hemolítica autoimune e síndrome do anticorpo antifosfolípide; SPA tipo IIId: doença da tireoide associada a doenças do colágeno e vasculite como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, esclerodermia (Betterle, Zanchetta, 2003; Navarrete-tapia, 2013; Tavares, Kahwage, 2019). Diante de um caso com tireoidite de Hashimoto, gastrite autoimune e LES, a paciente preenche critérios para SPA tipo III, tanto o subtipo b, como o subtipo d.

O lúpus eritematoso sistêmico, como terceira comorbidade diagnosticada no caso relatado, é uma doença autoimune que acomete diversos órgãos e sistemas, mais comum em mulheres jovens, com apresentação, curso e prognóstico variáveis (Fanouriakis *et al.*, 2019). A abordagem diagnóstica inicial é indicada a partir da suspeita clínica e é feita através da dosagem do FAN, que tem uma alta sensibilidade e, conseqüentemente, um alto valor preditivo negativo. Porém, é válido destacar que pessoas saudáveis e principalmente portadores de outras condições autoimunes, como a própria tireoidite de Hashimoto, podem apresentar valores alterados do FAN, ou seja, acima de 1:80. Em indivíduos saudáveis, em geral o FAN tem o padrão nuclear pontilhado fino (Jameson *et al.*, 2020). Nesse caso, visto o padrão nuclear pontilhado fino e o padrão citoplasmático pontilhado fino (pontos isolados), ambos inespecíficos. Visto a clínica de úlceras orais indolores, artrite, prosseguida investigação com dosagem de marcadores mais específicos.

Os marcadores imunológicos mais específicos do LES são o anti-dsDNA (anti-DNA dupla hélice, feito preferencialmente pela técnica imunofluorescência indireta em *Crithidia luciliae*, flagelado que apresenta DNA em uma estrutura facilmente visível à microscopia, ao invés da técnica de imunoensaio enzimático), anti-Sm e o anti-P, desde que realizados na técnica correta e, portanto, sua presença corrobora bastante para o diagnóstico dessa doença (Jameson *et al.*, 2020; Martins, 2021). Em 2019, foi desenvolvida uma nova proposta de critérios classificatórios do European League Against Rheumatism (EULAR) juntamente com o American College of Rheumatology (ACR), no sentido de unificar a definição de doença. Ela recebeu o nome de 2019 EULAR/ACR Classification Criteria para lúpus eritematoso sistêmico, apresenta uma sensibilidade de 96,1% e especificidade de 93,4% (Figura 1) (Vasconcelos *et al.*, 2020).

Figura 1 - Critérios de classificação do lúpus eritematoso sistêmico (LES) segundo o EULAR/ACR de 2019



Fonte: Adaptado de Aringer M, Costenbader K, Daikh D, *et al.* Ann Rheum Dis. 2019;78:1151-9; Aringer M, Costenbader K, Daikh D, *et al.* Arthritis Rheumatol. 2019;71:1400-2. Disponível em: Livro da sociedade brasileira de reumatologia, 2ª edição.

No caso descrito, a paciente apresenta FAN positivo, logo, foi submetida a avaliação dos demais critérios do LES. As úlceras orais são indolores e observadas no exame físico em até 25% dos casos (Vasconcelos *et al.*, 2020). Como outras alterações cutâneas não estavam presentes, pontuado 2 no critério cutâneo. Quanto à artralgia e artrite, podem ser identificadas no início da doença em 75% a 85% dos casos e na maioria dos pacientes durante a evolução. Embora não possua um padrão específico de acometimento, na maioria das vezes observa-se uma poliartrite simétrica aditiva, por vezes com rigidez matinal, compatível com o caso elencado (Vasconcelos *et al.*, 2020).

Devido a semelhança com artrite reumatoide, dosado também o fator reumatoide, resultado negativo. Pontuado 6 no envolvimento articular. Além desses, pontuado 6 do anticorpo específico do LES, visto o anti-dsDNA positivo, inclusive repetido e confirmado. Apesar da paciente ter anemia, leucopenia, esses não foram pontuados visto que são explicados pela hipovitaminose B12. A mesma não apresenta critério constitucional, neuropsiquiátrico, renal, serosites, alteração nos complementos ou anticorpos antifosfolípidos, logo, não pontuou nesses critérios. Com pontuação total de 12, a comorbidade foi classificada como LES.

Estudos afirmam que em pacientes com artrite reumatóide, a variante da síndrome poliglandular autoimune tipo 3 deve ser considerada como a causa da deterioração (Horino *et al.*, 2020). Devido à baixa prevalência das SPA e principalmente da associação com autoimunidade não glandular, não é descrita na literatura a prevalência da SPA com o LES e não há relatos específicos sobre a deterioração do LES secundário a autoimunidade poliglandular. Porém, diante de um caso de LES com artrite persistente apesar de corticoterapia, podemos aventar também a hipótese de piora clínica secundária a SPA, carecendo de estudos mais esclarecedores a respeito dessa piora reumatológica.

Quanto à avaliação da atividade de doença, essa decorre da combinação de história clínica, exame físico, testes funcionais específicos e estudos sorológicos. A sua quantificação pode ser de grande importância para o seguimento dos pacientes, tanto na prática clínica quanto nos estudos clínicos. Existem vários índices de atividade de doença: SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) e suas versões (SELENA-SLEDAI e SLEDAI-2K), SLAM (Systemic Lupus Activity Measure), BILAG (British Isles Lupus Assessment Group), ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement), todos elaborados para uma monitorização mais acurada da atividade inflamatória (Vasconcelos *et al.*, 2020). O Systemic Lupus Disease Activity Index (SLEDAI-2K) é uma modificação do SLEDAI original que pontua também as seguintes alterações crônicas (e não apenas agudas): persistência de alopecia, úlceras orais e proteinúria. A atividade da doença é avaliada nos últimos 10 dias (Gladman, Ibanez, Urowitz, 2002; Fan, Hao, Zhang, 2020). Posteriormente, uma outra ferramenta, o Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS), foi validado em uma coorte independente da América Latina, Itália, França e Inglaterra como uma ferramenta útil para medir a atividade em pacientes com LES (Fan, Hao, Zhang, 2020; Rodríguez-gonzález *et al.*, 2020; Jesus *et al.*, 2021). Apesar de não ter uma aferição universal, devido

a artrite persistente, independente da escala utilizada, a paciente do caso aqui relatado se encontra em atividade da doença, necessitando de ajuste medicamentoso.

Os pacientes com LES podem cursar também com comprometimento de nervos centrais ou periféricos. No caso de sintomatologia que sugira alteração nervosa, deve realizar eletroneuromiografia. No caso relatado, a paciente apresenta clínica sugestiva de síndrome do túnel do carpo, com USG evidenciando espessamento do nervo mediano, porém, não foi possível confirmação através de eletroneuromiografia por estar indisponível (Vasconcelos *et al.*, 2020).

O tratamento das SPA pode exigir reposição de hormônios, correção de disfunções endócrinas, terapia sintomática e prevenção de potenciais complicações. A reposição dos hormônios na insuficiência endócrina depende da função glandular residual e é realizada de forma específica para a doença autoimune monoglandular em questão. A terapia imunomoduladora não exerce efeito central e sua indicação é restrita para condições clínicas específicas, como oftalmopatia de Graves ou doenças autoimunes não glandulares adicionais, como o LES (Vilar, 2016).

O tratamento do hipotireoidismo consiste, em geral, na administração de levotiroxina (L-T4), em uma dose única diária. Deve ser ingerido pela manhã, em jejum, 30 a 60 minutos antes da alimentação. Em adultos, a dose a dose diária ideal é de 1,6 a 1,8 µg/kg de peso ideal. Os requisitos de T4 se correlacionam melhor com a massa corporal magra do que com o peso corporal total e, portanto, a dose é baseada no peso ideal e não real. O ajuste de dose deve ser guiado pelo TSH e realizado a cada 4-6 semanas. Após a identificação da dose de manutenção adequada, o paciente deve ser examinado e o TSH sérico medido uma vez por ano ou mais frequentemente se houver um resultado anormal ou uma mudança no estado do paciente (Vilar, 2016; Jonklaas *et al.*, 2014).

O hipotireoidismo primário é considerado refratário à tiroxina oral quando há evidência bioquímica ou clínica de hipotireoidismo, isto é quando o nível sérico do hormônio estimulante da tireoide (TSH) esteja acima do nível alvo superior, geralmente 4,5 mU/L após um intervalo de 6 semanas após a última otimização medicamentosa e/ou sintomas de hipotireoidismo não resolvidos (Robinson *et al.*, 1983). Aumentos adicionais na dosagem de tiroxina podem nem sempre ser a intervenção mais apropriada, pois doses supratrapêuticas têm sido associadas a efeitos cardiovasculares e outros efeitos colaterais. Quando confrontados com casos em que são necessárias altas doses

inesperadas de tiroxina, os médicos devem confirmar a adesão e procurar causas de diminuição da absorção ou aumento da demanda de tiroxina.

Diversas fórmulas, não universais, tentam estimar o peso ideal. Levando em consideração a fórmula da Metropolitan Life Insurance Company, pode ser calculado através da seguinte fórmula, para o sexo feminino: peso ideal = $52 + (0.67 \times (\text{altura em cm} - 152.4))$ (Robinson *et al.*, 1983). A paciente supracitada tem uma altura de 1,65, logo, peso ideal de 61,4 kg. Sendo assim, a dose ideal de levotiroxina seria entre 98 – 110 µg/dia. Com essa dose, conforme relatado, a paciente não atingiu normalização da função tireoidiana. Isso pode ser explicado porque, em algumas situações, a dose necessária de levotiroxina pode estar alterada (Jonklaas *et al.*, 2014; De Carvalho *et al.*, 2018).

Dentre as causas para a refratariedade no tratamento do hipotireoidismo, existem as causas não patológicas e as patológicas. Nas causas não patológicas encontram-se a não adesão medicamentosa, mudança para uma levotiroxina genérica ou de outro fabricante com biodisponibilidade diferente, mudança no peso e a gravidez. Já as causas patológicas, existem as doenças gastrointestinais concomitantemente (gastrite autoimune, cirurgia intestinal prévia, pancreatite crônica, doença celíaca, parasitoses intestinais, enteropatia diabética), má conversão de T4 em T3 (Kahaly, Frommer, 2018; Jonklaas *et al.*, 2014; De Carvalho *et al.*, 2018). Essas condições aumentam a necessidade de levotiroxina, enquanto o envelhecimento, a perda de peso, a terapia androgênica reduzem essa necessidade (Vilar, 2016).

Em pacientes com TSH persistentemente elevado, apesar do que parece ser uma dose adequada de T4, deve-se confirmar que o T4 é tomado diariamente com o estômago vazio com água, idealmente uma hora antes do café da manhã, e que os medicamentos que interferem na absorção de T4 são tomadas várias horas após a dose de T4. Se o TSH permanecer elevado e a não adesão não for reconhecida, a absorção adequada de T4 pode ser avaliada por um teste de absorção de T4. Os pacientes recebem sua dose oral semanal baseada no peso de T4 (por exemplo, 1,6 mcg/kg de peso corporal vezes 7), e o T4 livre é medido na linha de base e em duas horas. Em um estudo, o aumento normal médio de T4 livre em 120 minutos foi de 54%. Valores bem abaixo disso sugerem má absorção, enquanto valores semelhantes a esse sugerem baixa adesão (Walker *et al.*, 2013; Gonzales *et al.*, 2019).

Pacientes com gastrite autoimune têm necessidades mais altas de T4. Em um estudo, a dose de T4 foi 17% maior em pacientes com anticorpos de células parietais (Checchi *et al.*, 2008). Sendo assim, encontramos como justificativa para má absorção do

caso clínico a gastrite autoimune, bem como a gravidez como causa da necessidade do aumento recente da dose de levotiroxina. Não foi realizado o teste de absorção de T4.

Na etiologia das doenças gastrointestinais, observa-se que a mudança na acidez gástrica interfere na absorção da levotiroxina, como é o caso da gastrite atrófica, visto a presença de anticorpos de células parietais (ACP), cujo antígeno alvo é a bomba H⁺/K⁺/ATPase localizada na membrana apical e no espaço intracelular das células parietais gástricas. Até 30% dos pacientes com doença autoimune da tireoide apresentam ACP circulantes. O ataque autoimune leva ao desaparecimento das glândulas oxínticas e à atrofia gástrica, que acaba resultando em gastrite crônica. A consequente acloridria e diminuição da produção de fator intrínseco causa absorção inadequada de vitamina B12, como também a molécula de tiroxina muda sua conformação devido à redução da acidez gástrica com consequente menor absorção de LT4 no intestino delgado.

A coexistência de doença autoimune da tireoide e doença celíaca (DC) está associada à predisposição genética demonstrada pelos haplótipos HLA-DQ2 e HLA-DQ8. Pacientes com hipotireoidismo e DC tratada apresentam melhora na absorção de levotiroxina. Em pacientes com controle inadequado do hipotireoidismo mesmo com o uso de altas doses de levotiroxina, a DC deve ser avaliada, justificando a dosagem dos anti-transglutaminase no caso relatado. No entanto, o impacto do tratamento e controle da DC no risco de desenvolver doenças autoimunes da tireoide permanece incerto.

Logo, diferentes distúrbios do trato digestivo podem potencialmente interferir na absorção normal de LT4, levando à necessidade de doses mais altas de levotiroxina para controlar o hipotireoidismo. Às vezes, um quadro de hipotireoidismo descontrolado é a primeira indicação de uma síndrome de má absorção (Duntas, Yen, 2019; Virili *et al.*, 2022). A principal causa de hipotireoidismo descontrolado é a baixa adesão do paciente, mas, uma vez excluída, distúrbios gastrointestinais, incluindo gastrite atrófica, infecção por *Helicobacter pylori*, DC, intolerância à lactose, síndrome do intestino curto e infestações parasitárias devem ser considerados como diagnósticos diferenciais. O tratamento desses distúrbios deve melhorar o controle do hipotireoidismo. Pelo elencado, foi optado por tratamento empírico de parasitose intestinal (Jamil *et al.*, 2022; Van Wilder *et al.*, 2017).

Quanto à reposição da vitamina B12 no contexto da anemia perniciosa, deve ocorrer com vitamina B12 idealmente parenteral, com intervalo não padronizado. Alguns estudos sugerem uma dose inicial de 1.000 µg uma vez por semana durante quatro semanas, seguida de 1.000 µg uma vez por mês. A terapia é continuada indefinidamente

(Butler *et al.*, 2006; Glass, Skeggs, Lee, 1966). No caso apresentado, a reposição foi realizada com doses maiores que as necessárias, visto administração de 5.000 µg ao invés de 1000 µg.

As estratégias no manejo de pacientes portadores de LES devem ser adaptadas ao sistema orgânico envolvido associado a medidas gerais. Apesar dos avanços na terapia, a mortalidade associada ao LES permanece considerável (Durcan, O'dwyer, Petri, 2019). A morte no início do curso da doença é frequentemente atribuída à doença ativa e à infecção, enquanto a mortalidade tardia geralmente se deve a danos, lesões mediadas por corticosteróides e doenças cardiovasculares. Um dos objetivos terapêuticos é a remissão da doença ou estado de baixa atividade da doença, e quando possível, minimizar os danos atribuíveis aos efeitos colaterais da medicação (Fortuna, Brennan, 2013).

Em medidas gerais, a dosagem de vitamina D é fundamental, haja vista que observaram efeito significativo na atividade geral da doença. Em relação a vacinação nas doenças reumáticas, as vacinas vivas devem ser evitadas em pacientes com imunossupressão substancial, salvo exceções. Evitar radiação ultravioleta, cessação de tabagismo; deve-se agir sobre os fatores de risco tradicionais que são modificáveis (Fortuna, Brennan, 2013).

Dentre o arsenal terapêutico para LES existem os anti-inflamatórios não esteroidais, antimaláricos, corticosteróides, imunossupressores e agentes biológicos. Os antimaláricos continuam sendo uma das principais medicações de base no tratamento do lúpus, dentre elas a hidroxicloroquina demonstrou oferecer uma vantagem de sobrevida importante e a sua principal indicação é no acometimento cutâneo e na artrite lúpica. Além disso, tem efeito reforçador na terapia com micofenolato na nefrite lúpica e tem propriedades antitrombóticas. Devido a predominância de sintomas articulares, o antimalárico foi o escolhido para início do tratamento do LES (Fortuna, Brennan, 2013; Fava, Petri, 2019).

Em relação aos efeitos colaterais da hidroxicloroquina, os mais comuns são os efeitos gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e desconforto abdominal. Além disso, vários estudos relataram a ocorrência de miopatia e efeitos cardiotoxicos, como distúrbios de ritmo e o desenvolvimento de cardiomiopatia em pacientes com doenças reumáticas. No entanto, faltam ainda mais evidências em relação à cardiotoxicidade. A complicação mais grave atribuída ao tratamento antimalárico é o desenvolvimento de retinopatia, de prevalência incerta (Schrezenmeier, Dorner, 2020; Dima *et al.*, 2022; Abdelbaky *et al.*, 2021).

Acredita-se que essas drogas causem danos à retina ao interromper a degradação lisossômica dos segmentos externos dos fotorreceptores no epitélio pigmentar da retina. A retinopatia é mais comumente associada à cloroquina do que à hidroxicloroquina e pode fazer com que os pacientes desenvolvam defeitos circulares, conhecidos como maculopatia em forma de olho de boi e defeitos diamétricos da retina. Nesse caso, a retinopatia existiu com a hidroxicloroquina, situação ainda mais incomum (Durcan, O'dwyer, Petri, 2019; Fortuna, Brennan, 2013).

Vários fatores são pensados para aumentar o risco de desenvolver retinopatia durante o tratamento com hidroxicloroquina, como: dose > 5 mg/kg de peso corporal real por dia, uso prolongado da droga (10-25 anos), uma dose cumulativa alta (acima de 600 –1.000g), doença renal crônica estágio 3–5 e co-medicação com tamoxifeno (>6 meses). Acredita-se que os preditores mais importantes da retinopatia por hidroxicloroquina sejam o uso de altas doses e de longo prazo (> 5 anos), mas as evidências atuais ainda são limitadas. Por esses motivos, a Academia Americana de Oftalmologia aconselha o monitoramento de rotina nestes pacientes usando os métodos de triagem mais recentes, como a tomografia de coerência óptica, para identificar precocemente a toxicidade retiniana (Durcan, O'dwyer, Petri, 2019; Fortuna, Brennan, 2013).

Os corticosteróides exercem potentes efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores. Embora muitas vezes inevitável e capaz de imunossupressão poderosa, a corticoterapia, particularmente quando crônica, produz uma ampla gama de efeitos adversos. Portanto, a estratégia de manejo é usar corticosteróides, por via oral ou intramuscular, como terapia de ponte - como parte de um regime de indução ou para tratar uma exacerbação aguda, em vez de tratamento de manutenção. Para doenças com risco de vida ou com risco de órgão, metilprednisolona intravenosa é frequentemente usado, não sendo necessária em condições como a descrita. Dentre os efeitos colaterais, são responsáveis por grande parte de acúmulo de danos, infecções e mortalidade prematura no LES (Fortuna, Brennan, 2013).

Dentre os agentes imunossupressores, o micofenolato de mofetil é indicado como primeira linha no tratamento da nefrite lúpica e é comumente usado para doença cutânea resistente, serosite e alguns casos de envolvimento neurológico. Já o metotrexato é comumente prescrito para pacientes com LES que apresentam artrite inflamatória e doença cutânea. É uma medicação que facilitou o desmame e substituição da prednisona. A ciclofosfamida é indicada para nefrite lúpica, envolvimento pulmonar e neurológico grave e com risco de vida. A azatioprina pode ser usada para tratar nefrite lúpica, além de

doenças cutâneas e articulares. O tacrolimus é o inibidor de calcineurina de escolha no LES; demonstrou-se ser aditivo ao micofenolato de mofetil para nefrite lúpica em particular. Após término da gestação, novo esquema imunossupressor deverá ser iniciado, a fim de controlar o LES da paciente estudada (Durcan, O'dwyer, Petri, 2019; Fortuna, Brennan, 2013).

CONCLUSÃO

As síndromes poliglandulares autoimunes são condições raras, descritas pela primeira vez em 1855, de etiologia incerta, definidas pela coexistência de doenças endócrinas autoimunes, podendo estar associadas a autoimunidades não glandulares. Apesar do diagnóstico, nos adultos, ter um pico de manifestação entre a 4 e a 5ª década de vida, o acometimento e diagnóstico mais precoce podem existir, conforme relatado.

Tendo em vista que o tratamento das SPA deve ocorrer de acordo com cada comorbidade existente, o diagnóstico precoce favorece o início do tratamento a fim de evitar as complicações clínicas severas de cada comorbidade, reduz mortalidade, além de proporcionar qualidade de vida aos pacientes. É importante, mais do que o diagnóstico, realizar o acompanhamento regular dos pacientes, visto que ajustes medicamentosos podem ser necessários, quer seja por permanência de alteração clínica, laboratorial ou por efeito adverso à droga. Toda sintomatologia relatada deve ser valorizada. Apesar da retinopatia pela hidroxicloroquina ser incomum e, quando presente, surgir após vários anos de uso da medicação, no caso elencado ocorreu de maneira precoce, destacando a importância de valorizar a sintomatologia visual relatada em consulta de rotina.

Em casos onde o paciente apresenta clínica compatível com baixa absorção medicamentosa, como descrito quanto à levotiroxina, a investigação dos fatores desencadeantes pode revelar comorbidades até então desconhecidas, como a anemia perniciosa, que pode ser tratada antes de revelar anemia grave, neuropatia, ou outras complicações. No caso da SPA, mais especificamente a tipo III devido à maior associação, deve se atentar para outras sintomatologias compatíveis com autoimunidades não glandulares, como o LES. Essa é uma condição de remissão clínica através de medicação específica, com conseqüente redução de mortalidade.

Levando em consideração que a etiologia das SPA é incerta, isso dificulta e impede a descrição de um tratamento único com possibilidade de controle das

comorbidades associadas. Logo, mais estudos se fazem necessários a respeito da patogênese da SPA, com o objetivo de melhorar a condução dos pacientes.

Dessa forma, é imprescindível que os casos existentes de síndrome poliglandulares sejam divulgados, visto a raridade de seu acometimento, principalmente em associação com autoimunidade não glandular, a fim de que profissionais de saúde possam aventar esse diagnóstico em casos compatíveis, iniciando o tratamento e acompanhamento precoce, favorecendo qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

ABDELBAKY, Mohammed Salah Eldin *et al.* Frequency and risk factors for hydroxychloroquine retinopathy among patients with systemic lupus erythematosus. **The Egyptian Journal of Internal Medicine**, v. 33, n. 1, p. 1-9, 2021.

APOLINARIO, Michael *et al.* Autoimmune polyglandular syndrome type 3: A case report of an unusual presentation and literature review. **Clinical Case Reports**, v. 10, n. 2, p. e05391, 2022.

ASHRAF, T. Soliman *et al.* Chronic anemia and thyroid function. **Acta Bio Medica: Atenei Parmensis**, v. 88, n. 1, p. 119, 2017.

BETTERLE, Corrado; ZANCHETTA, Renato. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). **Acta Biomed**, v. 74, n. 1, p. 9-33, 2003.

BUTLER, Christopher C *et al.* Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. **Family Practice**, v. 23, n. 3, p. 279-285, 2006.

CHECCHI, Serenella *et al.* L-thyroxine requirement in patients with autoimmune hypothyroidism and parietal cell antibodies. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 2, p. 465-469, 2008.

DE CARVALHO, Gisah Amaral *et al.* Management of endocrine disease: Pitfalls on the replacement therapy for primary and central hypothyroidism in adults. **European Journal of Endocrinology**, v. 178, n. 6, p. R231-R244, 2018.

DIMA, Alina *et al.* Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge. **Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease**, v. 14, p. 1759720X211073001, 2022.

DUNTAS, Leonidas H.; YEN, Paul Michael. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in the elderly. **Endocrine**, v. 66, n. 1, p. 63-69, 2019.

DURCAN, Laura; O'DWYER, Tom; PETRI, Michelle. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. **The Lancet**, v. 393, n. 10188, p. 2332-2343, 2019.

FANOURIAKIS, Antonis; KOSTOPOULOU, Myrto; ALUNNO, Alessia *et al.* 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. **Annals of the Rheumatic Disease**, v. 78. p. 736-745, 2019.

FAN, Yong; HAO, Yan-Jie; ZHANG, Zhuo-Li. Systemic lupus erythematosus: year in review 2019. **Chinese Medical Journal**, v. 133, n. 18, p. 2189-2196, 2020.

FAVA, Andrea; PETRI, Michelle. Systemic lupus erythematosus: diagnosis and clinical management. **Journal of Autoimmunity**, v. 96, p. 1-13, 2019.

FORTUNA, Giulio; BRENNAN, Michael T. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. **Dental Clinics**, v. 57, n. 4, p. 631-655, 2013.

GLADMAN, Dafna D.; IBANEZ, Dominique; UROWITZ, Murray B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. **The Journal of Rheumatology**, v. 29, n. 2, p. 288-291, 2002.

GLASS, George B. Jerzy; SKEGGS, Helen R.; LEE, Duk Ho. Hydroxocobalamin: V. Prolonged maintenance of high vitamin B12 blood levels following a short course of hydroxocobalamin injections. **Blood**, v. 27, n. 2, p. 234-241, 1966.

GONZALES, Kristen M. *et al.* The levothyroxine absorption test: a four-year experience (2015–2018) at the Mayo Clinic. **Thyroid**, v. 29, n. 12, p. 1734-1742, 2019.

HORINO, Taro; OGASAWARA, Masami; ICHII, Osamu *et al.* Autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant in rheumatoid arthritis. **Romanian Journal of Internal Medicine**, v. 58, n. 1, p. 40-43, 2020.

JAMESON, J. Larry *et al.* **Manual de Medicina de Harrison**. 20ª edição, McGraw Hill Brasil, 2020.

JAMIL, Muhammad Zahid Z *et al.* Determining the Association Between Helicobacter pylori Infection and Treatment-Refractory Hypothyroidism. **Cureus**, v. 14, n. 1, 2022.

JESUS, Diogo *et al.* Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS) enables accurate and user-friendly definitions of clinical remission and categories of disease activity. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 80, n. 12, p. 1568-1574, 2021.

JONKLAAS, Jacqueline *et al.* **Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism**: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. **thyroid**, v. 24, n. 12, p. 1670-1751, 2014.

KAHALY, G. J.; FROMMER, L. Polyglandular autoimmune syndromes. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 41, n. 1, p. 91-98, 2018.

MARTINS, Milton de Arruda. **Manual do Residente de Clínica Médica**. BARUERI: Manole, 2ª edição atualizada, p. 1456, 2021.

NAVARRETE-TAPIA, Ulises. Síndrome poliglandular autoinmune. **Revista Médica del Hospital General de México**, v. 76, n. 3, p. 143-52, 2013.

ROBINSON, J. Daniel *et al.* Determination of ideal body weight for drug dosage calculations. **American Journal of Hospital Pharmacy**, v. 40, n. 6, p. 1016-1019, 1983.

RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ, Melissa G. *et al.* Performance of the systemic lupus erythematosus disease activity score (SLE-DAS) in a Latin American population. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 79, n. 12, p. e158-e158, 2020.

SCHREZENMEIER, Eva; DÖRNER, Thomas. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 16, n. 3, p. 155-166, 2020.

TAVARES, Jamila Vaz; KAHWAGE, Amanda Machado. Síndrome poliglandular autoimune tipo III: uma rara associação entre doença de graves, vitiligo e miastenia gravis. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 11, n. 5, p. e245-e245, 2019.

TINCANI, Angela *et al.* Autoimmune polyendocrine syndromes. In: Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases. **Humana Press**, p. 265-269, 2008.

VAN WILDER, Nancy *et al.* Pseudomalabsorption of levothyroxine: a challenge for the endocrinologist in the treatment of hypothyroidism. **European Thyroid Journal**, v. 6, n. 1, p. 52-56, 2017.

VASCONCELOS, José Tupinambé Sousa; NETO, João Francisco Marques; SHINJO, Samuel Katsuyuki; *et al.* **Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia**. 2ª ed. Barueri: Manole, 2020.

VILAR, Lucio. **Endocrinologia Clínica** 6ª edição , 2016.

VIRILI, Camilla *et al.* Levothyroxine treatment and gastric juice pH in humans: the proof of concept. **Endocrine**, p. 1-10, 2022.

WALKER, J. N. *et al.* A thyroxine absorption test followed by weekly thyroxine administration: a method to assess non-adherence to treatment. **European Journal of Endocrinology**, v. 168, n. 6, p. 913-917, 2013.